

皮膚軟部組織感染症に対する Cefotiam hexetil の薬効評価
——Cefaclor との二重盲検比較試験——

酒 井 克 治^{*1,*2}・森 本 健

大阪市立大学医学部第二外科*

朝 田 康 夫^{*1}・細 川 宏

関西医科大学皮膚科

中 村 孝・橋本伊久雄・澤 田 康 夫

天使病院外科

坂 部 孝・岩 井 重 富・藤 井 雅 志・国 松 正 彦

日本大学医学部第三外科

安 楽 励

日本通運東京病院外科

梶 原 優

板倉病院外科

中 山 一 誠

日本大学駿河台病院第三外科

秋 枝 洋 三

秋枝病院外科

渡 辺 哲 弥

板橋中央総合病院外科

鈴 木 俊 明

要町病院外科

糸 川 冠 治

瀬谷中央病院外科

石 引 久 弥・壺内泰二郎・相 川 直 樹

慶應義塾大学医学部外科

由 良 二 郎・品 川 長 夫・水 野 章・真 下 啓 二

谷 口 正 哲・保 里 恵 一・桜 井 敏・加 藤 英 夫

名古屋市立大学医学部第一外科

吉 見 治・石 川 周

東海通信病院外科

橋 本 俊

高浜市立病院外科

岩 井 昭 彦・水 野 裕 史・早 川 哲 史

知多厚生病院外科

平 田 早 苗

大阪市立城北市民病院外科

澤 田 晃

笹岡病院外科

森 本 譲

東住吉森本病院外科

藤 本 幹 夫

市立藤井寺市民病院外科

上 田 隆 美

春木病院外科

横 山 隆・児 玉 節

広島大学医学部第一外科

岸 明 宏

加計町国民健康保険病院外科

杉 町 圭 藏・松 股 孝

九州大学医学部第二外科

大河原 章・深 谷 徹・安 田 秀美

北海道大学医学部皮膚科

山 中 清 光

王子総合病院皮膚科

久 木 田 淳・木 村 康 隆

防衛医科大学校皮膚科

西脇 宗一・漆 畑 修・松 岡 芳隆

東邦大学附属大橋病院皮膚科

今 村 貞 夫・堀 尾 武・井 階 幸 一・宮 地 良 樹・堀 口 裕 治

田 中 俊 宏・立 花 隆 夫・辻 岡 馨・赤 木 真 由 美・松 吉 徳 久

京都大学医学部皮膚科

荻 野 篤 彦・八 木 晴 夫・秋 岡 潤 子・森 脇 真 一

国立京都病院皮膚科

白 井 教 文・中 川 光 子

関西医科大学附属洛西ニュータウン病院皮膚科

尾 高 達 雄・佐々木富美子・柿 木 須 賀 子

関西医科大学附属香里病院皮膚科

山 田 徹 太 郎・柳 田 一 朗

市立豊中病院皮膚科

須 貝 哲 郎・山 本 幸 代・渡 辺 加 代 子

大阪回生病院皮膚科

井 口 久 男

田附興風会北野病院皮膚科

東 田 敏 明・和 泉 宏

済生会野江病院皮膚科

滝 潤 子

OMM メディカルセンター皮膚科

早 川 実・吉永花子・橋井裕子

大阪赤十字病院皮膚科

谷 口 康 彦

河内総合病院皮膚科

東 禹 彦・松 村 雅 示

市立堺病院皮膚科

尾 崎 元 昭

兵庫県立尼崎病院皮膚科

西 嶋 攝 子

兵庫県立塚口病院皮膚科

宗 義 朗・土 井 顕

神戸市立中央市民病院皮膚科

荒 田 次 郎・池 田 政 身

高知医科大学皮膚科

小 川 暢 也^{*3}

愛媛大学医学部薬理学

出 口 浩 一^{*4}

東京総合臨床検査センター研究部

^{*1}: 世 話 人

^{*2}: 論文執筆者

^{*3}: コントローラー

^{*4}: 細菌学的検査担当者

(昭和 63 年 7 月 22 日受付)

皮膚軟部組織感染症に対する新経口用セファロsporin剤 cefotiam hexetil (以下 CTM-HE と略す)の有効性,安全性および有用性を評価するため,cefaclor (以下 CCL と略す)を対照として二重盲検試験により検討した。1日投与量は CTM-HE 600 mg (力価)分 3, CCL 750 mg (力価)分 3 とし,投与期間は 7 日間とした。

総投与症例は 354 例で,有効性評価は CTM-HE 群 158 例, CCL 群 157 例,有用性評価は CTM-HE 群 158 例, CCL 群 161 例であり,両群間の患者背景に有意な偏りはなかった。

1. 委員会判定の有効率は CTM-HE 群 81.6%, CCL 群 76.4%, 主治医判定の有効率は CTM-HE 群 84.2%, CCL 群 80.9% であり,いずれも両群間に有意差を認めなかった。

2. 疾患別有効率では,毛嚢(包)炎・癰・癰腫症・よう・膿痂疹をまとめた層で委員会判定(CTM-HE 群 91.1%, CCL 群 72.7%),主治医判定(CTM-HE 群 91.1%, CCL 群 70.9%)ともに CTM-HE 群が有意に高かった。その他の疾患も層別して検討したが CCL 群が有意に高い層はなかった。

3. 菌消失率は、CTM-HE 群 81.0%, CCL 群 80.5% で両群とも高かった。
 4. 自覚的副作用は CTM-HE 群に 5 例 (3.0%), CCL 群に 8 例 (4.6%) 認められ、臨床検査値異常変動は CTM-HE 群に 9 例 (7.2%), CCL 群に 8 例 (6.2%) 認められたがいずれの群にも重篤なものはない。これらを総合した概括安全度においても両群間に有意の差はなかった。
 5. 有用性は CTM-HE 群 84.2%, CCL 群 78.9% で前者の方が高かったが有意差はなかった。
- 以上の成績から、CTM-HE は 1 日量 600 mg (力価) で CCL の 1 日量 750 mg (力価) と差異のない治療効果を有し、安全性も高く、皮膚軟部組織感染症に有用な薬剤であると結論された。

Key words: cefotiam hexetil, 皮膚軟部組織感染症, 二重盲検比較試験, cefaclor, 経ロセファロsporin 剤

Cefotiam hexetil (以下 CTM-HE と略す) は武田薬品工業(株)中央研究所で開発された経ロセファロsporin 剤で、Fig. 1 に示すとおり cefotiam (以下 CTM と略す) の 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl ester 誘導体である¹⁾。

本剤はそれ自体には抗菌作用はなく、経口投与後腸管壁において加水分解を受け、CTM として血中に移行し抗菌作用を示す²⁾。本剤については、すでに多くの基礎的、臨床的研究が行われているが²⁻⁵⁾、その活性本体である CTM の抗菌作用についてはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広いスペクトルを有することが知られている^{2,6)}。

今回、我々は外科および皮膚科領域での皮膚軟部組織感染症に対する本剤の有効性、安全性ならびに有用性を客観的に評価する目的で cefaclor (以下 CCL と略す) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施したのでその成績を報告する。

1. 対象および試験方法

本試験は昭和 62 年 2 月から昭和 62 年 9 月までの 8 か月間に、標記の全国 44 施設の共同研究(代表 酒井克治、朝田康夫)として実施された。コントローラーは愛媛大学医学部薬理学教室 小川暢也が担当し、試験薬剤外観の識別不能性、試験薬剤の無作為割り付け、key code の保管ならびに開封、開封後のデータの不変更など、公平性の保証に当たった。

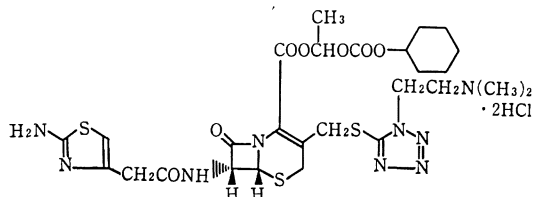


Fig. 1. Chemical structure of cefotiam hexetil (CTM-HE)

本試験では研究会の中に判定委員(久木田淳、中山一誠、品川長夫、上田隆美、西嶋攝子、荒田次郎)を定め、研究代表者、コントローラーを含む判定委員会において key code 開封前に効果判定基準の作成など、試験に関する諸事の協議決定を行なった。

1. 対象

毛嚢(包)炎、癰、癰腫症、よう、膿痂疹、蜂巣炎、癰疽、化膿性爪囲(廓)炎、丹毒、リンパ管(節)炎、皮下膿瘍、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、表在性二次感染と診断された 16 歳以上の患者を対象とし、性別、入院・外来の別は問わないこととした。なお、年齢が 15 歳以下でも体重が 40 kg 以上ならば評価対象とした。

また次に該当する患者はあらかじめ対象から除外した。

- (1) 本試験開始前に抗菌性薬剤が投与され、既に症状が改善しつつある患者。
- (2) 妊婦および授乳中の婦人。
- (3) 肝障害、腎障害など重篤な合併症を有する患者。
- (4) セフェム系またはペニシリン系薬剤に対してアレルギー既往症のある患者。
- (5) 本試験開始前に CTM-HE, CTM または CCL が投与されていた患者。
- (6) 本試験開始前に検出された菌が CTM および CCL の適応菌種の範囲を明らかに外れていた患者。
- (7) その他、主治医が不適当と判断した患者。

なお、本試験の実施にあたっては患者もしくは保護者に本試験の内容を説明し同意を得ることとした。

2. 試験薬剤および試験薬剤の割り付け

被験薬剤として CTM-HE を 200 mg (力価) 含有する錠剤を、対照薬剤として CCL を 250 mg (力価) 含有するカプセル剤を用いた。両試験薬剤は剤型が異なるためそれぞれの試験薬剤と外観上識別不能なプラセボを作

Drug	Time	Morning	Noon	Evening
Cefotiam hexetil				
Cefaclor				
				
				

 : Cefotiam hexetil 200 mg tablet
  : Cefaclor 250 mg capsule
 : Cefotiam hexetil placebo tablet
  : Cefaclor placebo capsule

Fig. 2. Tablets and capsules used in this study and their dosage schedule in a day

製し、ダブルダミー法により試験を行なった。すなわち、Fig. 2 に示すように CTM-HE 1 錠と CCL プラセボ 1 カプセル、または CTM-HE プラセボ 1 錠と CCL 1 カプセルを組合わせて 1 回服用分として包装した。CTM-HE およびそのプラセボ錠は武田薬品工業(株)が、CCL およびそのプラセボカプセルは塩野義製薬(株)が製造したものをを用いた。

試験薬剤は 4 症例分を 1 組とし、各組毎に被験薬剤と対照薬剤が同例数になるようコントローラーが無作為割り付けを行ない、1 症例分ずつの試験薬剤を収めた箱に一連番号を付した。Key code はコントローラーが試験終了まで密封保管した。なお、割り付けられた試験薬剤の中からコントローラーが抽出した両薬剤の実薬およびプラセボについて試験開始前および終了後に京都薬科大学微生物学教室(主任: 西野武志教授)において医薬品試験が実施され、品質が適格であることが証明された。

3. 投与方法

1 日投与量は CTM-HE 600 mg (力価), CCL 750 mg (力価) とし、Fig. 2 に示した通りそれぞれ相手薬剤のプラセボと組合わせて 1 日 3 回に分割して服用させた。

投与期間は原則として 7 日間 (21 回) 投与とした。

試験薬剤の使用に際しては箱に表示された若い番号から順次投薬することとした。また、同一番号の薬剤は同一患者にのみ投与し、何らかの理由で残薬が生じた時はそのまま保存することとした。

4. 併用禁止薬剤

他の抗菌性薬剤の併用ならびに副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤の新たな併用は行なわないこととした。ただし、治療上やむを得ず併用を行なった場合は薬剤名、投与量、投与期間などを調査表に記載することとした。

5. 局所処置

抗菌性薬剤、副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の局所使用はさけることとした。また切開等の外科的処置は原則として行なわないことにしたが、やむを得ず施行した場合は調査表にその内容を記載することとした。

6. 投与中止

次のような場合には投与を中止し、その時点で所定の検査を可能な限り実施し、中止理由および所見などを調査用紙に記載し、臨床評価を行なうこととした。

- (1) 副作用のため投与継続が好ましくないと判断された場合。
- (2) 最低 3 日間 (9 包分) 投与しても症状の改善がみられず、他剤への変更が必要であると判断された場合。
- (3) 治療によって投与継続の必要がないと判断された場合。
- (4) 対象から除外すべき条件が試験開始後判明した場合。
- (5) その他、主治医が中止の必要を認めた場合。

7. 自他覚症状・所見の観察

自発痛、圧痛、発赤、局所熱感、腫脹、水疱または膿疱、排膿および体温(必要に応じて測定)について試験開始日、3 日後、5 日後および 7 日後に観察し、その程度を 5 段階(なし: 0, 軽度: 1, 中等度: 2, 高度: 3, 高度からさらに増悪した場合: 4) で評価し調査表に記載した。硬結、病巣新生、浸出液は後述の委員会による臨床効果判定基準の判定評価の点数には加えず、参考症状として記録した。

8. 細菌学的検査

試験開始前に病巣より採取した検体を専用の輸送用培地(ケンキポーター®: CLINICAL SUPPLY CO., LTD. 製)に接種して東京総合臨床検査センター研究部(担当: 出口浩一)へ送付し、菌の分離、同定および CTM と CCL に対する MIC 測定(日本化学療法学会標準法⁷⁾にしたがうを一括して行なった。試験終了後に検査材料が得られた場合は再度同様の作業を行なった。

なお各施設においても可能な限り菌検索を行ない、調査用紙に記載した。

9. 臨床検査

原則として、試験開始時および試験終了時(または中止時)に次の項目について検査を実施し、試験薬剤投与後に異常変動(悪化)がみられた場合には試験薬剤との因果関係を 4 段階(①明らかに関連あり②多分関連あり③関連ないともいえない④関連なし)で評価した。

血液検査: 白血球数, 白血球分画, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数

肝機能検査: S-GOT, S-GPT, Al-P, 総ビリルビン
腎機能検査: S-クレアチニン, BUN

10. 自他覚的副作用(随伴症状)

自他覚的副作用(随伴症状)に関しては、その症状名、程度(軽症, 中等症, 重症), 発現日, 処置, 治療の

Table 1. Evaluation criteria of severity and clinical response (by the committee)

Severity	Sum of scores of symptoms and signs
Severe	Not less than 21 (≥ 21)
Moderate	From 12 to 20 ($12 \sim 20$)
Mild	Not more than 11 (≤ 11)

Clinical response	Sum of scores of symptoms and signs reduced :
Excellent	90% or more ($\geq 90\%$)
Good	From 75% to less than 90% ($\geq 75\% - < 90\%$)
Fair	From 30% to less than 75% ($\geq 30\% - < 75\%$)
Poor	Less than 30% ($< 30\%$)

内容および経過について記載し、試験薬剤との因果関係を臨床検査の項で記載したと同様に4段階で評価した。

11. 重症度，改善度，効果，安全度，有用性の判定

(1) 重症度

1) 主治医判定：主治医が試験開始時の症状・所見により疾患の重症度を重症，中等症，軽症の3段階で判定した。

2) 委員会判定：委員会においても独自にTable 1に示す基準で3段階（重症，中等症，軽症）で判定した。なお，判定に用いる自他覚症状・所見としては自発痛，圧痛，硬結，発赤，局所熱感，腫脹，水疱または膿疱，排膿，発熱，白血球数の10症状・所見とし，このうち，発熱と白血球数の程度については次のとおりにした。

- i) 発熱（体温） 0：<37.0℃，1：37.0～<37.5℃，2：37.5～<38.0℃，3：≥38.0℃
- ii) 白血球数（/mm³） 0：<8,000，1：8,000～<10,000，2：10,000～<15,000，3：≥15,000

(2) 全般改善度

主治医が観察日ごとに試験開始時と比較した症状・所見の全般的な改善の程度を治癒，著しく改善，かなり改善，やや改善，不変，増悪，判定不能の7分類で判定した。

(3) 臨床効果

1) 主治医判定：主治医が全般改善度の推移にもとづき，試験薬剤の効果を著効，有効，やや有効，無効，判定不能の5分類で判定した。

2) 委員会判定：委員会においてTable 1に示す判定基準により著効，有効，やや有効，無効の4段階で判定した。判定に用いた症状・所見は自発痛，圧痛，発赤，局所熱感，腫脹，水疱または膿疱，排膿，発熱，白血球数とした。なお，7日後の観察がない場合は8日後の観察を用いて判定した。

(4) 概括安全度

試験薬剤に関連なしと断定できない自他覚的随伴症状ならびに臨床検査値異常変動の種類，程度，経過などを総括し，主治医が試験薬剤の安全性を総合的に評価し問題なし，ほぼ問題なし，やや問題がある，問題がある，著しく問題がある，判定不能の6分類で判定した。

(5) 有用性

主治医が臨床効果，概括安全度を総合して極めて有用，有用，やや有用，有用とは思われない，好ましくない，判定不能の6分類で判定した。

(6) 細菌学的効果

細菌学的検査結果に基づき委員会において次の5分類で判定した。

- ① 消 失：起炎菌が消失したもの，または試験終了時の症状が著明に改善し，検査材料の採取が不可能となったもの。
- ② 減少または一部消失：起炎菌が明確に減少したもの，または複数の起炎菌がみとめられ，その一部が消失したもの。
- ③ 菌交代：試験開始時の起炎菌が消失し，新たな菌が出現したもの。
- ④ 不 変：起炎菌の減少が不明確なもの，減少しなかったもの，または増加したもの。
- ⑤ 不 明：起炎菌が不明のもの，または起炎菌の推移が明らかでないもの。

12. データの取り扱い

試験終了後，判定委員会を開催し，全症例の調査表記載内容を検討確認し，委員会判定を行なうとともに除外，脱落例および解析法などについて協議した。その上で全施設の担当医の合議によりデータを固定した後，コントローラーによりkey codeが開封された。

13. 解 析

データの解析は群間比較とし，データの質に応じて分割表 χ^2 検定，Fisherの直接確率法，あるいはWilcoxon順位検定（表中にはU-検定と略記した），log rank検定，一般化Wilcoxon検定を用い，有意水準（両側）は5%（表中には*で標示した）としたが，参考までに10%（表中には△で標示した）についても示した。なお背景因子の解析を含め，検定結果は検定あたりの水準である。また，自他覚症状・所見の累積消失率および全般改善度の累積改善率は生命表法で用いられるactuarial法⁸⁾で求めた。

II. 成 績

1. 評価対象症例

検討症例の内訳はTable 2に示すとおりであり，総投与症例数は354例（CTM-HE群175例，CCL群179

Table 2. Number of cases accepted by the committee for evaluation

Evaluation	Accepted for evaluation	Cefotiam héxetil	Cefaclor	Total
		175	179	354
Efficacy	yes	158	157	315
	no	17	22	39
Safety	yes	169	175	344
	no	6	4	10
Usefulness	yes	158	161	319
	no	17	18	35
Laboratory tests	yes	125	129	254
	no	50	50	100

Table 3. Breakdown of cases excluded and dropped out

Reason		No. of cases			○ : Yes, × : No		
		cefotiam hexetil	cefaclor	total	efficacy	safety	usefulness
Excluded because of :	disease not to be included	4 ^{a)}	4	8	×	○	×
	severe complication	1	0	1	×	×	×
	use of cefotiam or cefaclor shortly closely before entry	3	2	5	×	○	×
	physician's judgment ^{b)}	1	0	1	×	○	×
Dropped out because of :	no visit after first consultation	4	4	8	×	×	×
	final clinical evaluation before 3 days after onset ^{c)}	2	5	7	×	○	×
	discontinued due to side effect ^{d)}	0	4	4	×	○	○
	concomitant use of prohibited drugs	2	3	5	×	○	×

- a) One case was excluded from safety evaluation due to failure to report back.
- b) Clinical response was not evaluated because of non-bacterial infection.
- c) Cured cases were not regarded as dropouts.
- d) Cases in which duration of administration was longer than 3 days (9 packets)were not included.
- e) Antimicrobial agents, adrenocorticosteroids, antipyretic analgesic anti-inflammatory agents and anti-inflammatory enzymes.

例)であった。そのうち、有効性評価対象は 315 例 (CTM-HE 群 158 例, CCL 群 157 例), 安全性評価対象は 344 例 (CTM-HE 群 169 例, CCL 群 175 例), 有用性評価対象は有効性評価対象に副作用中止 4 例 (CCL 群) を加えた 319 例であった。また臨床検査値については試験薬剤投与前後に実施されたものを評価対象とし、254 例 (CTM-HE 群 125 例, CCL 群 129 例) であった。

本試験実施要領に合致せず有効性評価対象外になった症例の除外・脱落理由とその内訳を Table 3 に示した。

除外例は 15 例 (CTM-HE 群 9 例, CCL 群 6 例) で内訳は対象外疾患 8 例 (CTM-HE 群 4 例, CCL 群 4 例), 合併症重篤 1 例 (CTM-HE 群), 試験開始前に CCL が投与されていた 3 例 (CTM-HE 群), CTM が投与されていた 2 例 (CCL 群), 細菌感染が認められなかったため主治医が効果判定不能とした 1 例 (CTM-HE 群) であった。脱落は 24 例 (CTM-HE 群 8 例, CCL 群 16 例) で内訳は初診日以降に来院しなかった 8 例 (CTM-HE 群 4 例, CCL 群 4 例) 服薬不足 (9 包未満) で治療しなかった 7 例 (CTM-HE 群 2 例, CCL 群 5 例), 副

作用のため早期に服薬を中止し服薬回数が不足した4例 (CCL 群), 試験開始後早期に併用禁止薬剤が併用され, 試験薬剤の効果判定の困難な5例 (CTM-HE 群2例, CCL 群3例)であった。また対象外疾患の1例 (CTM-HE 群) は初診日以降来院しなかったため安全性評価対象からも除かれた。

2. 患者背景因子

有効性評価対象の背景因子について検討した。今回, 疾患については病変の経過が類似すると考えられる6つの疾患群, すなわち毛嚢(包)炎・癰群, 蜂巣炎・リンパ管(節)炎群, 膿瘍・粉瘤群, 肛門周囲膿瘍群, 二次感染群, 乳腺炎群に群別した。性, 年齢, 疾患群, 重症度(主治医および委員会判定), 基礎疾患・合併症の有無, 試験開始直前の化学療法の有無, 試験開始前の外科的処置の有無, 感染形態については Table 4 に, 各疾患群の分布については Table 5 に, また初診日の患者の各症状・所見の程度については Table 6 に示したが, CTM-HE, CCL 両群間に有意な偏りはなかった。委員会において起炎菌を判定し得たのは 258 例 (CTM-HE 群 129 例, CCL 群 129 例) で Table 7 に示すとおり両

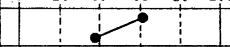
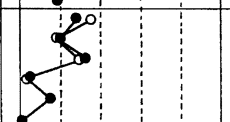
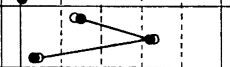
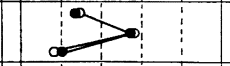
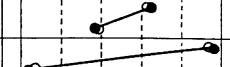
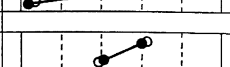
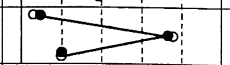
群間に有意差はなく同様の分布がみられた。そのうち CTM および CCL に対する MIC を測定し得たのは CTM-HE 群 123 例, CCL 群 125 例で各症例の最大 MIC の累積分布を Fig. 3 に示した。CTM-HE 群, CCL 群のいずれにおいても CTM の MIC が CCL の MIC よりすぐれていたが, CTM-HE 群および CCL 群における CTM の MIC 分布に差がなく, また CTM-HE 群および CCL 群における CCL の MIC 分布にも差がなかった。

3. 効果

(1) 臨床効果

Table 8 に委員会ならびに主治医判定による臨床効果を示した。委員会判定では CTM-HE 群が 158 例中, 著効 48 例, 有効 81 例, やや有効 21 例, 無効 8 例で有効以上の有効率 81.6%, CCL 群が 157 例中, 著効 49 例, 有効 71 例, やや有効 29 例, 無効 8 例で有効率 76.4% であり, 両群間に有意差はなかった。なお, 両群の有効率の差 (CTM-HE 群-CCL 群) は 5.2% であり, 差に対する 95% 信頼区間は -4.4~14.8% であった。また, 主治医判定では CTM-HE 群が著効 75 例, 有効

Table 4. Background factors (1). General characteristics (cases accepted by the committee)

Item	Classification	Cefotiam hexetil	Cefaclor	%	Statistical analysis
		158	157		
Sex	male	97	97		N.S. ^{a)} ($t=1.000$)
	female	61	60		
Age (yrs)	13 ~ 19	5	6		N.S. ^{b)} ($p=0.649$)
	20 ~ 29	33	43		
	30 ~ 39	42	27		
	40 ~ 49	25	30		
	50 ~ 59	25	23		
	60 ~ 83	28	28		
Diagnosis ^{c)}	folliculitis & furuncle group	45	55		N.S. ^{a)} ($p=0.817$)
	cellulitis & lymphangitis group	31	28		
	abscess & atheroma	51	46		
	periproctal abscess	7	4		
	secondary infections	23	23		
	mastitis	1	1		
Severity (physician's criteria)	mild	46	42		N.S. ^{b)} ($p=0.625$)
	moderate	101	103		
	severe	11	12		
Severity (committee's criteria)	mild	42	45		N.S. ^{b)} ($p=0.455$)
	moderate	85	87		
	severe	31	25		
Underlying disease & complication	no	100	97		N.S. ^{a)} ($p=0.873$)
	yes	58	60		
Pretreatment with antibiotic	no	148	146		N.S. ^{a)} ($p=0.339$)
	yes	6	11		
	unknown	4	0		
Surgical pretreatment	no	94	97		N.S. ^{a)} ($p=0.764$)
	yes	64	60		
Type of infection	negative culture	12	8		N.S. ^{a)} ($p=0.690$)
	monomicrobial	102	102		
	polymicrobial	27	27		
	unknown	17	20		

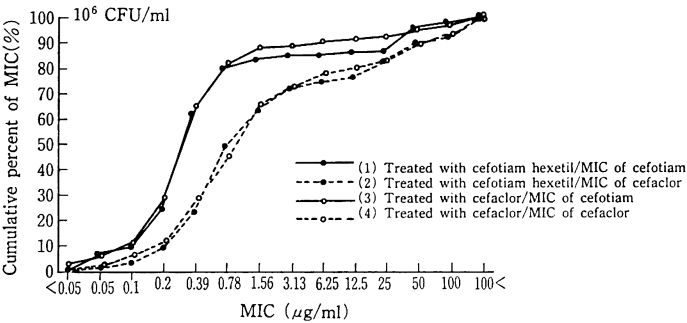
^{a)} χ^2 test

^{b)} U test

^{c)} See Table 5

Table 5. Background factors (2). Distribution by diagnosis
(cases accepted by the committee)

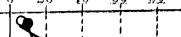
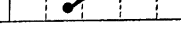
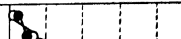
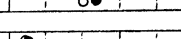
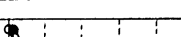
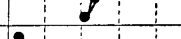
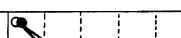
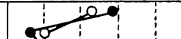
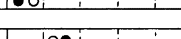
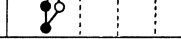
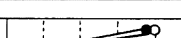
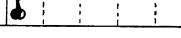
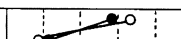
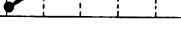
Diagnosis		cefotiam hexetil	cefactor	χ^2 test
Folliculitis & furuncle group	folliculitis	12	10	N.S. (p=0.780)
	furuncle	25	36	
	furunculosis	5	8	
	carbuncle	2	0	
	impetigo	1	1	
Sub-total		45	55	
Cellulitis & lymphangitis group	cellulitis	12	8	
	felon	11	11	
	lymphangitis (lymphadenitis)	6	5	
	suppurative paronychia	2	3	
	erysipelas	0	1	
Sub-total		31	28	
Abscess & atheroma	subcutaneous abscess	18	12	
	infectious atheroma	33	34	
	Sub-total	51	46	
Periproctal abscess		7	4	
Secondary infections	wound	5	9	
	burn	0	1	
	operative wound	9	5	
	others	9	8	
Sub-total		23	23	
Mastitis		1	1	
Total		158	157	—



Drug group	MIC of	Number of cases																Total	U test
		MIC (cumulative percent)																	
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<				
Cefotiam hexetil	cefotiam (1)	0	8	4	18	46	22	5	1	0	2	0	11	3	3	123	(1) : (3)		
	cefactor (2)	0	2	2	7	18	31	18	11	3	2	8	8	3	10	123	N.S. (p = 0.388)		
Cefaclor	cefotiam (3)	4	4	6	23	44	21	8	1	2	1	1	4	2	4	125	(2) : (4)		
	cefactor (4)	1	2	5	7	21	21	25	9	6	3	4	8	4	9	125	N.S. (p = 0.699)		

Fig. 3. Background factors (5). Susceptibility distribution shown by maximum MIC
value of isolates in each case (adopted by the committee)

Table 6. Background factors (3). Initial symptoms and signs (cases accepted by the committee)

		No. of cases		cefotiam hexetil :  cefaclor : 							U test
Item	Severity ^{a)}	cefotiam hexetil	cefaclor	%							
		158	157	0	20	40	60	80	100		
Spontaneous pain	none	15	9								N.S. (p=0.974)
	mild	20	28								
	moderate	72	68								
	severe	51	50								
	N.R. ^{b)}	0	2								
Tenderness	none	6	3								N.S. (p=0.286)
	mild	14	18								
	moderate	62	71								
	severe	74	62								
	N.R.	2	3								
Induration	none	16	13								N.S. (p=0.187)
	mild	31	40								
	moderate	52	58								
	severe	55	40								
	N.R.	4	6								
Redness	none	4	2								N.S. (p=0.955)
	mild	14	16								
	moderate	74	73								
	severe	66	66								
	N.R.	1	4								
Local heat	none	9	9								N.S. (p=0.357)
	mild	40	41								
	moderate	56	63								
	severe	52	40								
	N.R.	1	4								
Swelling	none	9	8								N.S. (p=0.509)
	mild	27	30								
	moderate	62	67								
	severe	55	48								
	N.R.	5	4								
Blister or pustule	none	70	57								Δ (p=0.080)
	mild	15	25								
	moderate	28	25								
	severe	8	17								
	N.R.	37	33								
Pus discharge	none	50	37								N.S. (p=0.347)
	mild	37	41								
	moderate	33	42								
	severe	34	31								
	N.R.	4	6								
Body temperature (°C)	<37.0	47	41								N.S. (p=0.660)
	<37.5	9	5								
	<38.0	4	3								
	38.0≤	3	3								
	Not tested	95	105								
WBC (/mm ³)	< 8000	82	93								N.S. (p=0.179)
	<10000	33	26								
	<15000	24	19								
	15000≤	3	3								
	Not tested	16	16								

^{a)} Score 0: none; 1: mild; 2: moderate; 3: severe^{b)} N.R.: Not recorded

58 例, やや有効 15 例, 無効 10 例と有効率 84.2% であり, CCL 群が著効 70 例, 有効 57 例, やや有効 20 例, 無効 10 例で有効率 80.9% であり, 両群間に有意差はなかった。その有効率の差は 3.3% であり, 差に対する 95% 信頼区間は -5.7~12.3% であった。

(2) 層別解析

委員会判定による臨床効果について層別解析した結果を Table 9 に示した。疾患群別臨床効果では, 毛嚢(包)炎・癰・癰腫症・よう・膿痂疹からなる毛嚢(包)炎・癰群において CTM-HE 群が 91.1%, CCL 群が 72.7%

の有効率で CTM-HE 群の方が有意に高かった。蜂巣炎・リンパ管(節)炎群, 膿瘍・粉瘤群, 二次感染群においては両薬剤群とも高い有効率を示し有意差はなかった。その他の背景因子においては両群間に有意差を認めなかった。

主治医判定による臨床効果を層別解析 (Table 10) しても, 委員会判定と同様に疾患群別の毛嚢(包)炎・癰群において CTM-HE 群が 91.1%, CCL 群が 70.9% の有効率で有意に CTM-HE 群が優れる結果となった。その他の背景因子については両群間に有意差を認めな

Table 7. Background factors (4). Distribution of organisms isolated from each case before treatment (cases accepted by the committee)

Isolated organism			No. of cases			χ^2 test
			cefotiam hexetil	cefaclor	total	
Monomicrobial infection	G(+)	<i>S. aureus</i>	56	38	94	N.S. (p=0.269)
		CNS ^{a)}	22	33	55	
		<i>S. pyogenes</i>	5	2	7	
		<i>Streptococcus</i> spp.	1	6	7	
		<i>Enterococcus</i> spp.	2	2	4	
		<i>Micrococcus</i> spp.	2	4	6	
		sub-total	88	85	173	
	G(-)		5	6	11	
	anaerobes		9	11	20	
Polymicrobial ^{b)} infection	G(+)		13	15	28	
	G(+)+G(-)		10	7	17	
	G(-)		4	5	9	
	sub-total		27	27	54	
	Total		129	129	258	

a) CNS : coagulase-negative staphylococci
b) Including Gram (-) and (+) anaerobes

Table 8. Clinical response

Criteria of the committee

Treatment	No. of cases (% , cumulative)					Statistical analysis	
	excellent	good	fair	poor	total	U test	χ^2 test (excellent+good)
Cefotiam hexetil	48 (30.4)	81 (81.6)	21	8	158	N.S.	N.S.
Cefaclor	49 (31.2)	71 (76.4)	29	8	157		

Criteria of the physicians

Treatment	No. of cases (% , cumulative)					Statistical analysis	
	excellent	good	fair	poor	total	U test	χ^2 test (excellent+good)
Cefotiam hexetil	75 (47.5)	58 (84.2)	15	10	158	N.S.	N.S.
Cefaclor	70 (44.6)	57 (80.9)	20	10	157		

N.S. : p>0.1

った。

(3) 細菌学的効果

試験開始時に菌が検出され、菌の消長を検討しえた症例の細菌学的効果の成績を Table 11 に示した。CTM-HE 群は 121 例中、消失 98 例、一部消失または減少

10 例、菌交代 7 例、不変 6 例で消失率は 81.0%、CCL 群は 118 例中、消失 95 例、一部消失または減少 5 例、菌交代 9 例、不変 9 例で消失率は 80.5% と両群間に有意差はなかった。

各分離菌の消長は Table 12 に示した。皮膚軟部組織

Table 9. Clinical response classified by background factors of patients (committee's criteria)

Item	Classification	"excellent + good"/cases evaluated.							χ^2 test
		cefotiam hexetil	cefactor	0	20	40	60	80 100%	
Age (yrs)	13 ~ 19	5/ 5	5/ 6						N.S.
	20 ~ 29	30/ 33	32/ 43						N.S.
	30 ~ 39	36/ 42	22/ 27						N.S.
	40 ~ 49	20/ 25	24/ 30						N.S.
	50 ~ 59	16/ 25	17/ 23						N.S.
	60 ~ 83	22/ 28	20/ 28						N.S.
Diagnosis ^{a)}	folliculitis & furuncle group	41/ 45	40/ 55						* (p=0.038)
	cellulitis & lymphangitis group	25/ 31	22/ 28						N.S.
	abscess & atheroma	38/ 51	36/ 46						N.S.
	periproctal abscess	7/ 7	3/ 4						N.S.
	secondary infections	17/ 23	18/ 23						N.S.
	mastitis	1/ 1	1/ 1						—
Severity (committee's criteria)	mild	33/ 42	31/ 45						N.S.
	moderate	71/ 85	67/ 87						N.S.
	severe	25/ 31	22/ 25						N.S.
Underlying disease & complication	no	81/100	74/ 97						N.S.
	yes	48/ 58	46/ 60						N.S.
Pretreatment with antibiotic	no	122/148	113/146						N.S.
	yes	3/ 6	7/ 11						N.S.
Surgical pretreatment	no	72/ 94	68/ 97						N.S.
	yes	57/ 64	52/ 60						N.S.
Maximum value ^{b)} of MIC (μ g/ml, 10^6 cells)	≤ 0.78	83/ 98	46/ 57						N.S.
	1.56 ~ 50	15/ 19	41/ 55						N.S.
	100 $\leq$	5/ 6	9/ 13						N.S.

^{a)} See Table 5.

^{b)} Refer to Fig. 3.

* : p<0.05
N.S. : p>0.1

Table 10. Clinical responses classified by background factors of patients (physician's criteria)

Item	Classification	"excellent + good"/cases evaluated.							χ^2 test
		Cefotiam hexetil	Cefactor	0	20	40	60	80 100%	
Age (yrs)	13 ~ 19	5/ 5	5/ 6						N.S.
	20 ~ 29	29/ 33	36/ 43						N.S.
	30 ~ 39	39/ 42	21/ 27						N.S.
	40 ~ 49	21/ 25	25/ 30						N.S.
	50 ~ 59	18/ 25	17/ 23						N.S.
	60 ~ 83	21/ 28	23/ 28						N.S.
Diagnosis ^{a)}	folliculitis & furuncle group	41/ 45	39/ 55						* (p=0.024)
	cellulitis & lymphangitis group	25/ 31	26/ 28						N.S.
	abscess & atheroma	42/ 51	39/ 46						N.S.
	periproctal abscess	7/ 7	4/ 4						—
	secondary infections	17/ 23	18/ 23						N.S.
	mastitis	1/ 1	1/ 1						—
Severity (physician's criteria)	mild	44/ 46	36/ 42						N.S.
	moderate	80/101	83/103						N.S.
	severe	9/ 11	8/ 12						N.S.
Underlying disease & complication	no	89/100	78/ 97						N.S.
	yes	44/ 58	49/ 60						N.S.
Pretreatment with antibiotic	no	127/148	119/146						N.S.
	yes	3/ 6	8/ 11						N.S.
Surgical pretreatment	no	75/ 94	69/ 97						N.S.
	yes	58/ 64	58/ 60						N.S.
Maximum value ^{b)} of MIC (μ g/ml, 10^6 cells)	≤ 0.78	87/ 98	49/ 57						N.S.
	1.56 ~ 50	14/ 19	42/ 55						N.S.
	100 $\leq$	5/ 6	11/ 13						N.S.

^{a)} See Table 5.

^{b)} Refer to Fig. 3.

* : p<0.05
N.S. : p>0.1

Table 11. Bacteriological response (patients with positive culture)

Treatment	No. of cases (): %					χ^2 test (eradicated)
	eradicated	partly eradicated or decreased	replaced	unchanged	total	
Cefotiam hexetil	98 (81.0)	10 (8.3)	7 (5.8)	6 (5.0)	121	N.S.
Cefaclor	95 (80.5)	5 (4.2)	9 (7.6)	9 (7.6)	118	

N.S.: $p>0.1$

感染症において主要な起炎菌である *Staphylococcus aureus* の消失率は CTM-HE 群 82.5% (47/57), CCL 群 80.5% (33/41), coagulase-negative staphylococci (CNS) の消失率は CTM-HE 群 84.0% (21/25), CCL 群 91.4% (32/35) と両群間に有意差はなく、いずれの薬剤も高い消失率を示した。グラム陽性菌全体の消失率をみても CTM-HE 群 85.6% (89/104), CCL 群 87.1% (88/101) と高かった。グラム陰性菌についても、株数は少なかったが CTM-HE 群 95.0%, CCL 群 85.0% の消失率であった。

全検出菌の消失率は CTM-HE 群 89.5% (136/152), CCL 群 89.3% (134/150) となり、両群とも良好な細菌学的効果を示した。

4. 自他覚症状・所見の推移と全般改善度

試験開始時に多くの症例で認められた自発痛、圧痛、硬結、発赤、局所熱感、腫脹、排膿について、消失率の推移⁸⁾を Table 13 に示した。自発痛、局所熱感、排膿の 7 日後の消失率は両薬剤群とも 80% 以上であったが、硬結の消失率はいずれも 60% 以下であった。圧痛および局所熱感に対しては CTM-HE 群の消失が CCL 群よりも速かった (一般化 Wilcoxon 検定で圧痛: $p=0.061$, 局所熱感: $p=0.084$)。その他の症状・所見では有意差はなかった。

また全般改善度の推移を Table 14 に示した。3 日後、5 日後、7 日後における治癒例と著しく改善した例の割合は CTM-HE 群でそれぞれ 31.6%, 47.8%, 81.0%, CCL 群でそれぞれ 24.8%, 46.7%, 74.5% であったが、両群間に有意差はなかった。

5. 安全性

(1) 自他覚的副作用

自他覚的副作用は CTM-HE 群 169 例中 5 例に、CCL 群 175 例中 8 例に認められ、発現率はそれぞれ 3.0%, 4.6% であった (Table 15)。副作用の内容を Table 16 に示した。CTM-HE 群の下痢の 1 例は投薬中も症状が継続したが軽度であった。また試験開始前に時

々出ていた蕁麻疹が CCL 投与 3 日後に増悪した症例は試験開始日まで minocycline が投与されていたが、試験薬剤との因果関係は否定できなかった。その他の副作用発現例は投薬継続中にまたは中止により 1~3 日後に症状の消失をみた。なお、CTM-HE 群の 5 例はいずれも軽症で全例投薬継続が可能であったが、CCL 群では 8 例中 6 例が投薬を中止された。

(2) 臨床検査

試験薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動を Table 17 に示した。CTM-HE 群では 125 例中 9 例に、CCL 群では 129 例中 8 例に異常変動がみられ、発現率はそれぞれ 7.2%, 6.2% であった。CTM-HE 群では GOT 上昇 2 例, GPT 上昇 1 例, GOT・GPT 上昇 5 例, 好塩球菌増多およびリンパ球減少の 1 例であり、CCL 群では GOT 上昇 1 例, GOT・GPT 上昇 3 例, GPT・総ビリルビン上昇 1 例, 好酸球数増多 2 例, 単球増多 1 例であったが、いずれも重篤なものではなく、追跡調査を所得たものは正常化または改善した。

(3) 概括安全度

自他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の程度・経過を総合した概括安全度を Table 18 に示した。CTM-HE 群 169 例中、問題なし 153 例、ほぼ問題なし 13 例、やや問題がある 2 例、問題がある 1 例で、問題なしとほぼ問題なしの割合 (安全率) は 98.2%, CCL 群 175 例中、問題なし 153 例、ほぼ問題なし 15 例、やや問題がある 3 例、問題がある 4 例で安全率は 96.0% と両群とも高い安全性を示した。

6. 有用性

臨床効果と安全性を総合した有用性判定の結果を Table 19 に示した。CTM-HE 群では極めて有用 76 例、有用 57 例、やや有用 14 例、有用とは思われない 10 例、好ましくない 1 例で有用以上の有用率は 84.2%, CCL 群では極めて有用 69 例、有用 58 例、やや有用 20 例、有用とは思われない 12 例、好ましくない 2 例で有用率 78.9% であり、両群間に有意差は認められな

Table 12. Bacteriological response classified by isolated organisms

Organism		No. of strains				Eradication rate %	Fisher's test
		treatment ^{a)}	total	eradicated	persisted		
G (+)	<i>S. aureus</i>	CTM-HE CCL	57 41	47 33	10 8	82.5 80.5	N.S.
	CNS ^{b)}	CTM-HE CCL	25 35	21 32	4 3	84.0 91.4	N.S.
	<i>S. pyogenes</i>	CTM-HE CCL	6 5	6 5	0 0	100.0 100.0	—
	<i>Streptococcus</i> spp.	CTM-HE CCL	5 8	5 8	0 0	100.0 100.0	—
	<i>Enterococcus</i> spp.	CTM-HE CCL	7 5	6 3	1 2	85.7 60.0	N.S.
	others	CTM-HE CCL	4 7	4 7	0 0	100.0 100.0	—
	sub-total	CTM-HE CCL	104 101	89 88	15 13	85.6 87.1	N.S.
G (-)	<i>E. coli</i>	CTM-HE CCL	6 6	5 4	1 2	83.3 66.7	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	CTM-HE CCL	2 4	2 4	0 0	100.0 100.0	—
	<i>Enterobacter</i> spp.	CTM-HE CCL	4 1	4 1	0 0	100.0 100.0	—
	<i>Proteus</i> spp.	CTM-HE CCL	3 1	3 1	0 0	100.0 100.0	—
	<i>Pseudomonas</i> spp.	CTM-HE CCL	2 3	2 2	0 1	100.0 66.7	N.S.
	others	CTM-HE CCL	3 5	3 5	0 0	100.0 100.0	—
	sub-total	CTM-HE CCL	20 20	19 17	1 3	95.0 85.0	N.S.
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	CTM-HE CCL	13 13	13 13	0 0	100.0 100.0	—
	<i>Propionibacterium</i> spp.	CTM-HE CCL	7 9	7 9	0 0	100.0 100.0	—
	<i>Bacteroides</i> spp.	CTM-HE CCL	7 4	7 4	0 0	100.0 100.0	—
	others	CTM-HE CCL	1 3	1 3	0 0	100.0 100.0	—
	sub-total	CTM-HE CCL	28 29	28 29	0 0	100.0 100.0	—
Total		CTM-HE CCL	152 150	136 134	16 16	89.5 89.3	N.S. ^{c)}

N.S. : $p > 0.1$

a) CTM-HE : cefotiam hexetil, CCL : cefaclor

b) CNS : coagulase-negative staphylococci

c) χ^2 test

Table 13. Disappearance rates^{a)} of symptoms and signs at each evaluation time

Symptom or sign	Treatment ^{b)}	No. of cases evaluated	Rate of disappearance (%)			Statistical analysis	
			after 3 days	after 5 days	after 7 days	LR ^{c)}	GW ^{d)}
Spontaneous pain	CTM-HE	143	37.8	64.1	88.8	N.S.	N.S.
	CCL	146	38.4	60.6	84.0		
Tenderness	CTM-HE	150	24.0	48.6	81.7	△ (p=0.061)	△ (p=0.061)
	CCL	151	17.9	39.3	74.2		
Induration	CTM-HE	138	13.8	32.4	57.0	N.S.	N.S.
	CCL	138	15.2	30.0	50.1		
Redness	CTM-HE	154	22.1	41.6	69.5	N.S.	N.S.
	CCL	155	18.1	37.0	62.2		
Local heat	CTM-HE	148	47.3	68.1	88.1	N.S.	△ (p=0.084)
	CCL	144	36.1	61.5	85.9		
Swelling	CTM-HE	144	33.3	52.0	76.4	N.S.	N.S.
	CCL	145	22.8	51.4	76.8		
Pus discharge	CTM-HE	104	30.8	52.2	82.0	N.S.	N.S.
	CCL	114	33.3	54.8	80.5		

△ : p<0.1
N.S. : p>0.1
a) estimated by the actuarial method.
b) CTM-HE : cefotiam hexetil, CCL : cefaclor
c) log rank test.
d) generalized Wilcoxon test.

Table 14. Global improvement rating

Treatment	Total no. of cases	Rate of improvement ^{a)} (%)			Statistical ^{b)} analysis
		after 3 days	after 5 days	after 7 days	
Cefotiam hexetil	158	31.6	47.8	81.0	N.S.
Cefaclor	157	24.8	46.7	74.5	

N.S. : p>0.1
a) percentages rated cured and markedly improved were estimated by the actuarial method.
b) log rank test and generalized Wilcoxon test.

Table 15. Frequency of adverse reactions

	No. of cases with adverse reaction					
Treatment	administration		total	no. of cases evaluated	incidence of side effects	χ^2 test
	continued	discontinued				
Cefotiam hexetil	5		5	169	3.0%	N.S.
Cefaclor	2	6	8	175	4.6%	

N.S. : p>0.1

った。なお、両群の有用率の差 (CTM-HE 群-CCL 群) に対する 95% 信頼区間は -3.8~14.4% であった。

III. 考 察

新しい抗生物質がつぎつぎと開発され、各種感染症の

治療に大きな貢献をしている。一方で本来弱毒性であり病原性が問題にならなかった細菌による感染症が増加していることも事実であり、このことは外科および皮膚科領域の感染症においても例外ではない。しかし、日常

Table 16. Cases with adverse reactions

Treatment	Sex	Age (yrs)	Symptoms	Severity	Occurrence on	Causal relation with study drug	Administration
Cefotiam hexetil	M	17	nausea	mild	after 2 days	probable	continued
	M	70	diarrhea	mild	after 5 days	probable	continued
	M	48	diarrhea	mild	after 3 days	possible	continued
	M	24	heavy feeling in the head	mild	after 4 days	possible	continued
	M	70	malaise	mild	after 1 day	possible	continued
Cefaclor	M	36	nausea	mild	after 1 day	possible	continued
	F	20	nausea anorexia	moderate	after 3 days	probable	discontinued
	F	74	nausea sleepiness coldness	moderate	after 1 day	possible	discontinued
	F	48	abdominal pain, upper	moderate	after 3 days	probable	discontinued
	F	27	heavy feeling in the stomach	mild	at entry	probable	continued
	F	35	suffocating sensation ringing in ears numbness of the limbs	mild	at entry	possible	discontinued
	F	74	urticaria fever postural dizziness	severe moderate mild	at entry	difinite	discontinued
	M	24	exacerbation of urticaria	moderate	after 3 days	possible	discontinued

lower case

診療において遭遇する皮膚軟部組織感染症の多くは、今日でもなお *S. aureus*, CNS, *Streptococcus* などのグラム陽性球菌が主体をなしている。このことは今回われわれが実施した本試験の分離菌種からも認められる (Table 7)。注射用セファロスポリン剤 cefotiam (CTM) はこれらグラム陽性球菌をはじめグラム陰性菌にまで幅広い抗菌力を有するため、現在臨床の場で多く使用され、治療に貢献している有用な薬剤のひとつである。今回、我々はこの CTM のカルボキシル基をエステル化することにより消化管からの吸収を高め、経口投与を可能にした cefotiam hexetil (CTM-HE) について皮膚軟部組織感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため、この領域で現在最も汎用されている CCL との二重盲検比較試験を実施した。

まず、CTM-HE 200 mg (力価) 単回投与後の CTM のヒト血中濃度ピーク値が約 1.5 時間後に 2.45 ± 0.73 $\mu\text{g/ml}$ であり⁹⁾、CTM の適応菌種の臨床分離株に対する MIC₉₀ の値⁹⁾を上回る濃度であったこと、また全国で施行された外科・皮膚科領域での CTM-HE の open study において、1 日量 600 mg (力価) 分 3 の 7 日間投与で十分な臨床効果が得られたこと⁹⁾ から、CTM-HE

の 1 日臨床用量として 600 mg (力価) を 3 回に分割することにした。一方、対照薬の CCL は常用量である 1 日量 750 mg (力価) を 3 回に分割して投与した。

本試験における総投与症例は 354 例で、有効性評価対象は CTM-HE 群 158 例、CCL 群 157 例計 315 例であった。両群間の患者の背景因子に有意な偏りは認められなかった。

総合臨床効果において、委員会判定の有効率は CTM-HE 群 81.6%、CCL 群 76.4%、一方、主治医判定では CTM-HE 群 84.2%、CCL 群 80.9% となり、両群間で有意差は認められなかった。なお、その判定の根拠となる自他覚症状・所見のうち圧痛および局所熱感の消失が CCL 群に比べて CTM-HE 群の方が速かった (Table 13)。また、主治医による全般改善度の推移 (Table 14) をみると、7 日後に治癒または著しく改善となった割合 (改善率) は CTM-HE 群 81.0%、CCL 群 74.5% であった。今回新たに作成した委員会判定基準による効果判定は主治医判定と比較的よく一致した。

疾患別臨床効果について層別解析を行なったが毛嚢 (包) 炎、癰、癰腫症、よう、膿疱疹からなる毛嚢 (包) 炎・癰群において委員会判定、主治医判定とも CTM-

Table 17. Cases with abnormal alterations of laboratory findings

Treatment	Sex and age (yrs)	Tests and alterations (before treatment → after treatment → follow-up)	Causal relation with study drug
Cefotiam hexetil	M・30	basophils (2% → 8%)・lymphocytes (31% → 11%)	possible
	M・44	S-GOT (25 → 83)	possible
	F・21	S-GOT (12 → 32)	possible
	M・30	S-GPT (17 → 44)	possible
	M・43	S-GOT (35 → 71)・S-GPT (99 → 167)	possible
	F・25	S-GOT (37 → 63)・S-GPT (62 → 139)	possible
	M・56	S-GOT (10 → 33 → 21)・S-GPT (28 → 52 → 44)	possible
	M・64	S-GOT (21 → 30 → 29)・S-GPT (19 → 33 → 31)	possible
	M・37	S-GOT (34 → 79)・S-GPT (97 → 167)	probable
Cefaclor	F・28	eosinophils (4% → 11% → 2%)	possible
	M・65	eosinophils (5% → 13%)	possible
	F・61	monocytes (4.0% → 13.5% → 4.0%)	possible
	M・43	S-GOT (29 → 46)	possible
	M・51	S-GOT (22 → 50 → 18)・S-GPT (17 → 55 → 13)	probable
	M・46	S-GOT (105 → 418 → 291)・S-GPT (148 → 410 → 213)	possible
	M・28	S-GOT (37 → 55)・S-GPT (58 → 85)	possible
	M・32	S-GOT (28 → 43)・total bilirubin (0.6 → 1.1)	possible

lower case

Table 18. Overall safety rating

Treatment	No. of cases (% , cumulative)						Statistical analysis	
	no problem	almost no problem	slight problem	problem	marked problem	total	U test	χ^2 test (no problem +almost no problem)
Cefotiam hexetil	153 (90.5)	13 (98.2)	2	1		169	N.S.	N.S.
Cefaclor	153 (87.4)	15 (96.0)	3	4		175		

N.S. : $p>0.1$

Table 19. Clinical usefulness

Treatment	No. of cases (% , cumulative)						Statistical analysis	
	extremely useful	useful	slightly useful	useless	undesirable	total	U test	χ^2 test (extremely useful + useful)
Cefotiam hexetil	76 (48.1)	57 (84.2)	14	10	1	158	N.S.	N.S.
Cefaclor	69 (42.9)	58 (78.9)	20	12	2	161		

N.S. : $p>0.1$

HE 群の有効率が有意に優れる結果となった。毛嚢(包)炎、癰は、本試験でもみられたように皮膚軟部組織感染症での主要な感染症であることから (Table 5), CTM-HE が皮膚軟部組織感染症に有用な薬剤であることが明らかとなった。

皮膚軟部組織感染症では外科的処置が各種抗生物質の治療効果に好影響を及ぼすことは周知の事実である。本試験においても投薬前に外科的処置を行なった群の有効率が無処置群より優れる成績であり、従来の成績と一致する結果であった。

セファロsporin系抗生物質はその作用機作から副作用が少ない薬剤である。今回対照薬となった CCL についても副作用の少ない薬剤として繁用されており、CTM-HE の活性本体である CTM についても安全性が確認されている¹⁰⁾。本比較試験においても両薬剤の自他覚的副作用の発現率は CTM-HE 群 3.0% (5/169)。CCL 群 4.6% (8/175) と低く、これまでの成績と同様の成績であった。特に CTM-HE 群における副作用発現例は全例軽度であり、試験薬剤の投与継続が可能であった。臨床検査値異常変動は CTM-HE 群 9 例、CCL 群 8 例で発現率はそれぞれ 7.2%, 6.2% であった。自他覚的副作用および臨床検査値異常変動を総合して判定された概括安全度について、問題なしとほぼ問題なしの割合は CTM-HE 群 98.2%, CCL 群 96.0% と両薬剤とも安全性の高い薬剤であることが確認された。

臨床効果と安全性を考慮した有用性判定において、有用以上の有用率で CTM-HE 群 84.2%, CCL 群 78.9% で両群間で有意差はなかった。

今回の試験で得られた CCL 群の有効率および 7 日後の自他覚症状・所見の全般改善度の成績は、これまでに実施された皮膚軟部組織感染症¹¹⁾ または浅在性化膿性疾患^{12,13)}を対象とした比較試験での CCL の臨床効果または最終全般改善度の成績(それぞれ有効以上: 82.5%, 著しく改善以上: 69.2%, 70.8%)と類似したものであった。

以上の結果から、新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質 CTM-HE は 1 日 600 mg (力価) 投与で CCL の 1 日 750 mg (力価) 投与と同差異のない治療効果を有し、安全性も高いことから皮膚軟部組織感染

症に対して有用な薬剤であると結論された。

文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)alkylester pro-drugs of cefotiam. J. Antibiotics 40: 81~90, 1987
- 2) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用および体内動態について。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 3) 酒井克治, 馬場駿吉: SCE-2174 の外科領域における評価。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 233, 盛岡, 1987
- 4) 熊澤淳一, 守殿貞夫: SCE-2174 の泌尿器科領域における評価。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 232, 盛岡, 1987
- 5) 斎藤 厚, 島田 馨: SCE-2174 の内科領域における評価。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 231, 盛岡, 1987
- 6) 土屋悦司, 木田 誠, 近藤正照, 小野英男, 野路弓子, 武内真理子, 西 武: 新広域 cephalosporin, cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 27(S-3): 73~93, 1979
- 7) MIC 測定法委員会(代表: 三橋 進): 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 8) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学。生命表法の解説。73~111, 蟹書房, 1983
- 9) 立野政男, 杉山一郎, 衣斐 脩: cefotiam hexetil の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 投稿中
- 10) 北口 正, 衣斐 脩: cefotiam 市販後の臨床使用成績調査について。Jap. J. Antibiotics 36: 2029~2052, 1983
- 11) 酒井克治, 他 (25 施設): 皮膚軟部組織感染症に対する S 6472 (cefaclor 持続性製剤) の薬効評価。Cefaclor 通常製剤との二重盲検比較試験。Jap. J. Antibiotics 38: 2716~2734, 1985
- 12) 藤田恵一, 他 (16 施設): 浅在性化膿性疾患に対する DL-8280 と cefaclor との二重盲検比較試験成績。感染症学雑誌 58: 793~819, 1984
- 13) 久木田 淳, 他 (13 施設): 浅在性化膿性疾患に対する cefuroxime axetil と cefaclor の二重盲検比較検討。Chemotherapy 35: 313~346, 1987

CEFOTIAM HEXETIL IN SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS A DOUBLE BLIND COMPARISON WITH CEFACLOR

KATSUJI SAKAI*^{1,*2}, TAKESHI MORIMOTO

Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University,
1-5-7, Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

YASUO ASADA*¹ and HIROSHI HOSOKAWA

Department of Dermatology, Kansai Medical University, Moriguchi

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO and YASUO SAWADA

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

TAKASHI SAKABE, SHIGETOMI IWAI, MASASHI FUJII and MASAHICO KUNIMATSU

Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

REI ANRAKU

Department of Surgery, Nihon Tsuun Tokyo Hospital

MASARU KAJIWARA

Department of Surgery, Itakura Hospital

ISSEI NAKAYAMA

Third Department of Surgery, Itabashi Hospital, Nihon University

YOZO AKIEDA

Department of Surgery, Akieda Hospital

TETSUYA WATANABE

Department of Surgery, Itabashi Chuo Sogo Hospital

TOSHIKI SUZUKI

Department of Surgery, Kanamecho Hospital

KANJI ITOKAWA

Department of Surgery, Seya Chuo Hospital

KYUYA ISHIBIKI, TAIJIRO TSUBOUCHI and NAOKI AIKAWA

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO, KEIJI MASHITA,

MASATETSU TANIGUCHI, KEIICHI HORI, SATOSHI SAKURAI and HIDEO KATO

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

OSAMU YOSHIMI and SHU ISHIKAWA

Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital

TAKASHI HASHIMOTO

Department of Surgery, Takahama City Hospital

AKIHIKO IWAI, HIROSHI MIZUNO and TETSUSHI HAYAKAWA

Department of Surgery, Chita Kohsei Hospita

SANAE HIRATA

Department of Surgery, Osaka City Shirokita Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Sasaoka Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Higashi-Sumiyoshi Morimoto Hospital

MIKIO FUJIMOTO

Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

TAKAMI UEDA

Department of Surgery, Haruki Hospital

TAKASHI YOKOYAMA and TAKASHI KODAMA

First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University

AKIHIRO KISHI

Department of Surgery, Kake Town National Health Insurance
Hospital

KEIZO SUGIMACHI and TAKASHI MATSUMATA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

AKIRA OHKAWARA, TORU FUKAYA and HIDEMI YASUDA

Department of Dermatology, School of Medicine, Hokkaido University

KIYOMITSU YAMANAKA

Department of Dermatology, Oji General Hospital, Tomakomai

ATSUSHI KUKITA and YASUTAKA KIMURA

Department of Dermatology, National Defense Medical College

MUNEKAZU NISHIWAKI, OSAMU URUSHIBATA and YOSHITAKA MATSUOKA

Department of Dermatology, Ohashi Hospital, Toho University,
School of Medicine

SADAO IMAMURA, TAKESHI HORIO, KOUICHI IKAI, YOSHIKI MIYACHI,

YUJI HORIGUCHI, TOSHIHIRO TANAKA, TAKAO TACHIBANA,

KAORU TSUJIOKA, MAYUMI AKAGI and TOKUHISA MATSUYOSHI

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyoto University

ATSUHIKO OGINO, HARUO YAGI, JUNKO AKIOKA and SHINICHI MORIWAKI

Department of Dermatology, National Kyoto Hospital

NORIUFMI SHIRAI and MITSUKO NAKAGAWA

Department of Dermatology, Rakusai New-town Hospital,
Kansai Medical University

TATSUO ODAKA, FUMIKO SASAKI and SUGAKO KAKINOKI

Department of Dermatology, Kori Hospital, Kansai Medical
University

TETSUTARO YAMADA and ICHIRO YANAGIDA
Department of Dermatology, Toyonaka Municipal Hospital

TETSURO SUGAI, SACHIYO YAMAMOTO and KAYOKO WATANABE
Department of Dermatology, Osaka Kaisei Hospital

HISAO IGUCHI
Department of Dermatology, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai
Foundation Medical Research Institute

TOSHIAKI HIGASHIDA and HIROSHI IZUMI
Department of Dermatology, Saiseikai Neo Hospital

JUNKO TAKI
Department of Dermatology, OMM Medical Center

MINORU HAYAKAWA, HANAKO YOSHINAGA and YUKO HASHII
Department of Dermatology, Osaka Red Cross Hospital

YASUHIKO TANIGUCHI
Department of Dermatology, Kawachi General Hospital

NOBUHIKO HIGASHI and TADASHI MATSUMURA
Department of Dermatology, Sakai Municipal Hospital

MOTOAKI OZAKI
Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

SETSUOKO NISHIJIMA
Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

YOSHIRO SOH and AKIRA DOI
Department of Dermatology, Kobe Central Municipal Hospital

JIRÔ ARATA and MASAMI IKEDA
Department of Dermatology, Kochi Medical School

NOBUYA OGAWA*³
Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

KOICHI DEGUCHI*⁴
Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

*¹ Chief investigator

*² Responsible for the formulation of the paper

*³ Study controller

*⁴ Participated in the bacteriological examination

For an objective evaluation of the clinical efficacy, safety, and usefulness of cefotiam hexetil (CTM-HE) in skin and soft tissue infections, a double-blind study was conducted using cefaclor (CCL) as a positive control. Patients were given orally either 200 mg t.i.d. of CTM-HE or 250 mg t.i.d. of CCL for 7 consecutive days.

Of the 354 patients (175 on CTM-HE and 179 on CCL) included in this trial, 315 (158 on CTM-HE and 157 on CCL) were accepted by the committee members for the evaluation of therapeutic efficacy,

344 (169 on CTM-HE and 175 on CCL) for the evaluation of safety, and 319 (158 on CTM-HE and 161 on CCL) for the evaluation of usefulness. The patients' characteristics in both treatment groups were almost the same. The results obtained were as follows:

1. Clinical efficacy was judged excellent and good by the committee in 81.6% (129/158) of the patients on CTM-HE versus 76.4% (120/157) of those on CCL. The physician's evaluation was excellent and good in 84.2% (133/158) of the patients on CTM-HE versus 80.9% (127/157) of those on CCL. Both evaluations generated similar results.

2. The results of the clinical efficacy evaluation were classified by diagnosis into groups of infections. For the group consisting of folliculitis, furuncle, furunculosis, carbuncle, and impetigo, the clinical efficacy rate was significantly higher in the patients on CTM-HE than in those on CCL ($P < 0.05$) in both the evaluations by the committee and physicians.

3. As to the bacteriological response, eradication occurred in 81.0% (98/121) of the patients on CTM-HE versus 80.5% (95/118) of those on CCL. *Staphylococcus aureus*, which was the most frequently isolated species, was eradicated in 82.5% (47/57) of the strains isolated from the patients on CTM-HE versus 80.5% (33/41) of those on CCL. There was no statistically significant difference in the eradication rate between both treatment groups.

4. Side effects occurred in 3.0% (5) of the patients on CTM-HE and 4.6% (8) of those on CCL. Abnormal alterations of the laboratory findings were noted in 7.2% (9) of the patients on CTM-HE and 6.2% (8) of those on CCL. There was no statistically significant difference. Overall safety rating was "almost no problem" and "no problem" in 98.2% of the patients on CTM-HE versus 96.0% of those on CCL, showing no statistically significant difference.

5. Global usefulness rating was useful and very useful in 84.2% of the patients on CTM-HE versus 78.9% of those on CCL. There was no statistically significant difference.

The results showed that 200 mg t.i.d. of CTM-HE was equivalent to 250 mg t.i.d. of CCL in efficacy, safety and usefulness. We conclude that CTM-HE is a useful drug in the treatment of skin and soft tissue infections.